# BULLETIN

DU

# MUSÉUM NATIONAL D'HISTOIRE NATURELLE

ANNÉE 1964. — N° 5.

464e RÉUNION DES NATURALISTES DU MUSÉUM

8 octobre 1964

PRÉSIDENCE DE M. LE PROFESSEUR J. GUIBÉ

## COMMUNICATIONS

## *LA BIOPHYSIQUE MOLÉCULAIRE*

***Leçon inaugurale du cours de Biophysique, prononcée le 18 décembre 1963.***

Par Charles SADRON

Mesdames, Messieurs.

Que mes premières paroles aillent dès l'abord vers mes collègues du Muséum d'Histoire Naturelle, et leur apportent publiquement l'expression de ma profonde gratitude. Vous avez, Messieurs, accueilli ma candidature avec une sympathic que je ne suis pas prêt d'oublier et la confiance qui m'a été ainsi accordée par des hommes de science de votre valeur constitue pour moi une précieuse récompensc. Vous avez bien voulu me faire le grand honneur de me recevoir dans votre célèbre Maison, comme un ami. Soyez persuadé que c'est bien un ami qui se trouve parmi vous, et un ami sincèrement dévoué.

Je m'adresserai tout particulièrcment à Monsieur le Professeur Roger Heim, Membre de l'Institut, Directeur du Muséum, qui a bien voulu dans maints entretiens, m'écouter longuement exposer comment et pourquoi le physicien que je suis — ou peut être que j'étais — désirait se consacrer de plus en plus à l'étude de la matière vivante. Non sculement, Monsieur le Directeur, l'éminent savant que vous êtes a su en ces occasions montrer une parfaite compréhension des problèmcs que pose à la Science l'évolution de la biologie moderne, mais encore vous avez décidé de quitter le plan de

la spéculation scientifique pour entrer dans celui des actions concrètes, d'abord en proposant à nos collègues la création au Muséum d'une chaire de Biophysique à moi destinée, ensuite en présentant le vote de ceux-ci à l'approbation des membres de l'illustre Assemblée dont vous êtes le Président. Que Messieurs les membres de l'Académie des Sciences soient remerciés d'avoir bien voulu, en vous suivant m'investir de leur confiance.

Enfin qu'il me soit permis de dire que sans doute je n'aurais pas eu l'ambition de présenter à vos suffrages une candidature qui marque une inflexion sensible de ma carrière scientifique, si je n'avais su à l'avance pouvoir disposer en plus des ressources normalement accordées par la Direction de l'Enseignement Supérieur de moyens supplémentaires très précieux : d'une part ceux que renfermait déjà la Section de Biologie Macromoléculaire du Centre de Recherches sur les Macromolécules de Strasbourg duquel, grâce à la bienveillante compréhension de la Direction du Centre National de la Recherche Scientifique, je continue encore pour un temps à assumer la direction, d'autre part ceux — complémentaires des premiers — que le Service de Santé de l'Armée nous a confiés avec une libéralité et une ampleur de vues auxquelles il faut ici rendre publiquement hommage.

C'est pourquoi je pense qu'il était bon de donner, dans cette expression publique de ma gratitude, une place de choix à l'équipe de collaborateurs parisiens et strasbourgeois qui, s'étant joints à moi voilà déjà quelques années, permettent par leur dévouement et leur compétence de tenter, avec confiance et optimisme, une réalisation à laquelle nous consacrerons tous ensemble nos efforts pour qu'elle soit digne et de cette Maison et de notre pays.

*
* *

Ainsi donc, Mesdames et Messieurs, la jeune chaire de Biophysique vient de naître et selon ce qui est mon privilège de premier titulaire, je vais avoir l'honneur de la présenter à votre indulgente attention. Bien qu'elle ait vu le jour au mois de mai 1962 cette chaire — comme on doit s'y attendre tout naturellement dans une vénérable et illustre institution qui fait remonter ses origines à voilà plus de trois siècles — est en réalité le dernier rejeton d'une lignée honorablement longue. C'est qu'en effet elle provient de la transformation de la Chaire de Physique Végétale dont la création remonte — en l'an 1857 — à un acte d'autorité du gouvernement de Napoléon III en faveur de Georges Ville, savant réputé pour ses remarquables travaux sur l'assimilation de l'azote par les plantes, travaux qui avaient entraîné d'ailleurs une longue polémique avec le célèbre chimiste Boussingault. En 1898 Léon Maquenne, un maître de la physiologie végétale succéda à Georges Ville en précédant lui-même le troisième titulaire Marc Bridel plus spécialement chimiste organicien, nommé en 1926, et après la disparition de qui la chaire de Physique Végétale fut supprimée en 1934, victime des économies instaurées par les fameux décrets Laval. Il ne subsista plus qu'une simple sous-direction confiée à Jacques Rabaté au sein de la chaire de Chimie appliquée aux

Êtres Organisés. J'éprouve les plus sincères regrets que le temps ne me permette qu'une énumération presque irrévérencieuse à force de sécheresse des noms de mes devanciers les plus lointains, aussi connus ces noms puisent-ils être. Je m'arrêterai par contre un peu plus à mon prédécesseur immédiat, le Professeur Pierre DONZELOT, pour qui la Chaire de Physique Végétale fut restaurée en se substituant à la chaire de Peléobotanique, et dont il devint le titulaire au mois de juin 1959. Hélas, un peu plus d'un an après, Pierre DONZELOT — cet homme au tempérament généreux et qui méprisait la prudence — était fauché brutalement, en pleine activité, le 28 octobre 1960, à l'âge de 59 ans. DONZELOT était un ami très cher. Il m'avait, à sa nomination au Muséum, fait part de ses difficultés et de ses espoirs. Il m'avait même honoré en me demandant parfois mes avis. La dernière lettre que j'ai reçue de lui, pleine encore de cette ardeur bouillonnante et de cet humour caustique qui n'appartenait qu'à lui, pleine aussi de ses projets, est datée du 12 octobre 1960, deux semaines avant sa mort. C'est avec émotion qu'en cette occasion solennelle j'adresse à l'ami disparu l'hommage de ma profonde et fidèle affection.

Il vous paraîtra sans doute que l'histoire de la Chaire de Physique Végétale, si heurtée dans son déroulement, si remplie de préoccupations multiples tournées successivement vers la physiologie, l'agronomie ou la chimie organique, a subi, en devenant Chaire de Biophysique, une mutation brutale. Certes, cela serait vrai si l'on pouvait se maintenir dans un cadre rigide de disciplines étroites et figées. Mais si l'on veut bien ne pas oublier l'évidence de l'évolution continuelle du savoir humain, et particulièrement dans le cas des sciences biologiques, on s'aperçoit qu'au cours des cent années qui nous séparent de la création de la Chaire de Physique Végétale une sorte d'harmonie se trouve malgré tout maintenue et que ce que nous allons maintenant entreprendre sous un nom différent n'est au fond qu'une sorte d'extrapolation dans le présent des attitudes valables dans le passé.

Peut-être peut-on penser que si la Chaire de Physique Végétale n'avait pas subi une éclipse d'un quart de siècle, entre 1934 et 1959, cette sorte de continuité eût été tout naturellement sensible et l'évolution nécessaire se fut effectuée sans secousse apparente.

Mais je pense ne pas pouvoir mieux conclure ce propos qu'en citant textuellement ces phrases, par lesquelles Georges VILLE, voilà plus d'un siècle, débutait sa leçon inaugurale : « Ce cours est une conséquence des progrès que la physique et la chimie ont faits depuis cinquante ans. Sa création, il y a un demi-siècle, n'aurait pas eu de raison d'être ; elle est dans l'état actuel des choses la conséquence et même le produit des besoins et des nécessités des temps que nous traversons ».

## II. **Physique et Biologie : la Biophysique.**

Il est banal de remarquer que l'évolution des sciences entraîne tout naturellement une interpénétration de plus en plus profonde de disciplines autrefois parfaitement différenciées, telles par exemple la physique, la

chimie ou la biologie. La classification, incertaine d'ailleurs, des domaines communs s'est traduite par l'emploi de termes eux-mêmes équivoques et dont la signification comporte toujours une certaine ambiguïté.

Ainsi en est-il des termes tels que chimie physique, physicochimie, déjà d'usage ancien, ou encorc de biochimie ou de biophysique qui sont d'emploi plus moderne.

Qu'entendons nous par biophysique, c'est là la question à laquelle nous allons maintenant répondre. Cc faisant nous serons tout naturellement amenés à jeter un regard sur quclques aspects dc la biologic moderne et, en conclusion, à dcssiner à grands traits la physionomie particulière de la Chaire que nous avons l'honneur d'occuper.

*Le Dualisme fondamentale : systèmes inanimés et organismes vivants.*

Au risque d'énoncer des vérités premières nous rappellerons que — lorsqu'elles s'élèvent à l'étude des grandes assemblées de molécules — les sciences de la matière distinguent entre deux typcs d'objets : les êtres vivants et les objets inanimés. Les premiers diffèrent des autres par des propriétés essentielles ct évidentes qu'unc observation mêmc superficielle suffit à caractériser, sauf peut-êtrc dans certains cas, à vrai dire assez exceptionnels. C'est ainsi qu'ils sc distinguent — entre autres — par la propriété de croître, de se reproduire, de s'adapter aux conditions extérieures et d'évoluer au cours dcs âges en modifiant une organisation qui, toujours méticuleusement raffinée, tcnd en général à devenir de plus en plus complexe.

Cependant on sait bien quc c'est une démarche naturelle de la pensée que de tenter d'intégrer nos connaissances dans des systèmes de concepts de moins cn moins nombreux et, par conséquent, de signification de plus en plus large.

Cela est sans doute particulièrement vrai de la pensée scientifique. Aussi l'un des problèmes les plus irritants pour l'homme de science est-il celui que pose la dualisme jusqu'ici irréductible entre systèmes vivants et systèmcs inanimés.

Et ce sera particulièrement le cas pour le physicien des temps modernes qui vient d'établir pour les constituants de la matière — atomes ou molécules — dcs lois qui apparaissent à ses yeux comme ayant une valeur universelle.

Pour lui, tout naturellement, s'il est parfaitement justifié que, pour de nécessaires raisons dc méthode, tout un ensemble de sciences — appelées communément sciences biologiques — se soient consacrées et se consacrent toujours à l'étude de la diversité infinie de la structure et du comportement des êtres vivants admis comme tels, il existe une nécessité ressentie de façon de plus en plus pressante de réduire une dualité choquante en élaborant une théorie uniciste où les deux catégories — vivant et inanimé — apparaîtront comme des cas particuliers d'une même réalité supérieure.

Ces disciplincs où nous voyons se développer des tentatives destinées non plus à décrire le « commcnt » du comportement des êtres vivants mais à en expliquer en termcs de physicochimie le « pourquoi », nous dirions

volontiers qu'elles relèvent de la Biophysique si ce n'était là, convenons-en, une définition bien large et peut-être trop vague que d'ailleurs nous verrons tout-à-l'heure à préciser en la particularisant.

Mais auparavant il faut procéder à une remarque à nos yeux essentielle : c'est que ce que nous venons de dire ne doit pas laisser entendre qu'il soit a priori démontré que les lois générales de la physique, telles qu'elles ont été dégagées de nos jours et toute nécessaires qu'elles soient, seront, telles quelles, suffisantes. Bien que — au point où nous en sommes — aucune nécessité apparaisse encore pour cela, il n'est pas absurde d'imaginer que l'explication du comportement de la matière vivante pourrait imposer l'apparition de concepts nouveaux. L'histoire de l'évolution de nos connaissances n'est faite que d'exemples de ce genre et vous avez tous présent à l'esprit le dernier et le plus éclatant peut-être, celui qui nous est offert par l'apparition de la physique quantique dont la physique classique se présente maintenant comme un cas particulier. Mais observons aussitôt que rien ne change pour autant dans la méthode de la Biophysique : il est évident que — comme ce fut le cas pour la physique au tout début de ce siècle — ce ne serait que d'un éventuel échec des conceptions classiques que pourrait apparaître la nécessité d'explications nouvelles.

Quoi qu'il en soit, c'est tout naturellement que la première question qui s'est brutalement imposée à l'esprit du physicien fut de savoir si les principes universels sur quoi repose toute l'explication du comportement de la matière inanimée sont bien, tels quels, respectés par les êtres vivants.

Certes, de ce point de vue, les grands pionniers du siècle dernier, les HELMHOLTZ, les Thomas YOUNG, les Robert MAYER, furent d'authentiques biophysiciens. Sans vouloir remonter jusqu'à LAVOISIER et à Laplace, qu'on se rappelle, par exemple, que c'est à partir de ses observations sur les échanges énergétiques entre l'être vivant et son milieu que Robert MAYER acquit la notion de la transformation de l'énergie et donna l'ordre de grandeur de l'équivalent mécanique de la calorie. Qu'on se rappelle aussi les études du bon physicien suisse Charles Eugène GUYE qui, dans les années 1920, publia tant de remarques pénétrantes sur les possibilités de l'application de la thermodynamique aux êtres vivants.

De même plus tard — voilà quelque trente ans — la naissance de la mécanique ondulatoire devait-elle provoquer une active confrontation entre les nouveaux principes établis et l'observation biologique. Aussi les plus grands noms parmi ceux des théoriciens se sont-ils récemment jetés dans l'aventure : c'est par exemple SCHRÖDINGER, qui souligne d'après DELBRÜCK les possibilités nouvelles d'interprétation des mutations en invoquant l'existence d'états quantiques discrets dans les structures moléculaires ; Léon BRILLOIN qui, entre autres, apporte une contribution fondamentale à l'emploi de la théorie de l'information dans les systèmes biologiques ; enfin HEISENBERG, BOHR, JORDAN, pour nous arrêter là, qui méditent sur l'éventuelle répercussion, en biologie, des nouveaux principes de la physique quantique : le principe d'incertitude et son proche parent le principe de complémentarité.

Mais aussi passionnantes et aussi stimulantes pour l'esprit que soient ces réflexions profondes — à part peut-être ce qui concerne la théorie,

très phénoménologique de l'information — elles n'en présentent pas moins, sans doute à cause de l'extrême généralité de leur objet, plutôt les caractères de la spéculation philosophique que ceux d'une véritable discipline créatrice au sein de laquelle expérience et théorie se conjuguent efficacement et permettent l'acquisition de connaissances nouvelles et de valeur objective.

Ainsi donc ce premier contact entre la pensée du physicien et le fait biologique conduit-il, il faut bien le reconnaître, à un bien mince succès. L'entreprise était sans doute trop ambitieuse de s'attaquer, dans l'état actuel de nos connaissances, au comportement de l'être vivant, pris dans son intégralité, même si l'on se résout à n'examiner que les organismes les plus simples, telle l'élémentaire cellule.

Mais par contre si, revenant à une autre méthode plus modeste dans son apparence, et sans doute plus conforme au Cartésianisme bien compris nous commençons par rechercher l'explication physicochimique des mécanismes partiels dont la machine vivante est la résultante, alors nous nous trouvons placés dans une situation si prometteuse qu'on peut se demander si elle ne marquera pas de façon historique la deuxième partie de ce siècle.

C'est qu'en effet nous voyons présentement se rencontrer, venant d'horizons opposés, d'une part des équipes de biologistes qui, par une analyse de plus en plus fouillée des structures vivantes sont arrivées à isoler des constituants moléculaires ultimes possédant des propriétés fondamentales jusqu'ici caractéristiques du « vivant » et d'autre part des équipes de physicochimistes qui, élaborant par synthèse des édifices moléculaires de plus en plus complexes, sont arrivées à donner de façon contrôlée à la matière inanimée des propriétés subtiles et nuancées qui annoncent déjà le comportement jusqu'ici réservé à la matière vivante.

Sans doute biologistes et physico-chimistes sont-ils encore séparés par de larges épaisseurs d'obstacles. Mais cependant a-t-on conscience qu'ils arrivent en vue les uns des autres sur un terrain nouveau : celui de l'étude des molécules géantes. C'est donc au niveau des structures macromoléculaires que va pouvoir se développer l'attaque menée par les physiciens. Ainsi la Biophysique que nous avons si ambitieusement définie plus haut va-t-elle se réduire en une Biophysique moléculaire bien plus modeste dans ses objectifs immédiats, mais combien plus efficace dans son action.

C'est maintenant cela que nous allons essayer d'expliquer.

## III. — Les Macromolécules en Chaîne.

### A. Les chaines macromoléculaires de synthèse.

Depuis les travaux de Staudinger et de son école, commencés voilà à peine plus de trente ans, on sait qu'il est possible de fixer les uns à la suite des autres, en un nombre en principe illimité, des groupes moléculaires simples qui s'articulent en un long chapelet linéaire.

On obtient ainsi une espèce importante de molécules géantes, appelées macromolécules en chaîne, ou encore hauts polymères. Pratiquement le

nombre de motifs portés par une macromolécule en chaîne est limité et s'étend en général de quelques dizaines à plusieurs milliers ou dizaines de milliers. Les masses moléculaires correspondantes peuvent donc s'élever jusqu'à plusieurs millions.

Les groupes moléculaires simples, les motifs monomères, comme l'on dit parfois, peuvent être d'une infinie diversité.

Si tous les motifs sont identiques on a ce qu'on appelle un homopolymère, que l'on pourra représenter par le symbole — A — A — A — A — ... Mais l'art du chimiste sait enchaîner des motifs de nature différente et l'on obtient alors ce qu'on appelle un copolymère. Par exemple si le copolymère comprend deux types de motifs A et B la chaîne moléculaire sera représentée par la succession des lettres A et B, en nombre correspondant à la composition chimique du haut polymère. Naturellement A et B peuvent se succéder sur la chaîne selon des modes différents. La succession peut être régulière, comme c'est le cas pour un copolymère alterné

— A — B — A — B — A — B —

ou bien livrée au hasard : les A et les B se succèdent comme le feraient des boules noires et rouges sorties de l'urne où elles se trouvent mêlées. On a — et c'est le cas le plus fréquent — ce qu'on appelle un copolymère statistique :

— A — A — B — A — B — B — B — A — A — A — B — ...

Enfin on peut encore fabriquer des copolymères où tous les A se succèdent, puis tous les B, de manière que la chaîne totale est la succession de deux chaînes d'homopolymères

— A — A — A — A — A — B — B — B — B —

On a ainsi un copolymère séquencé.

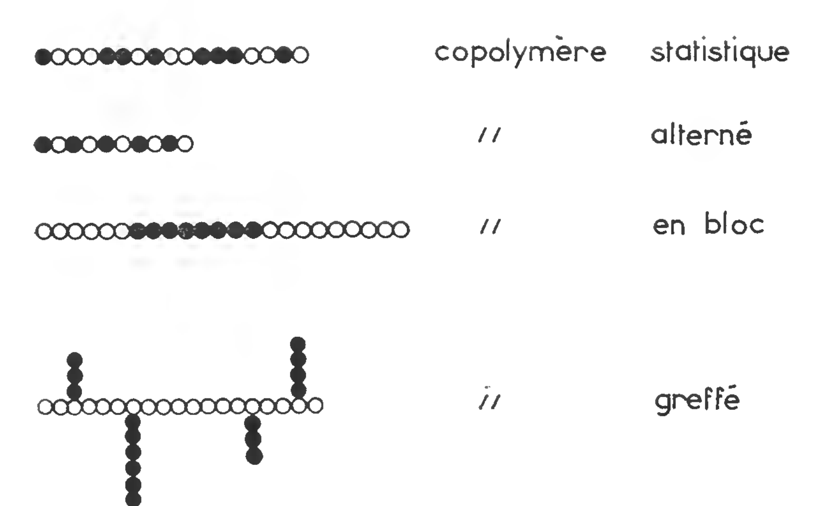
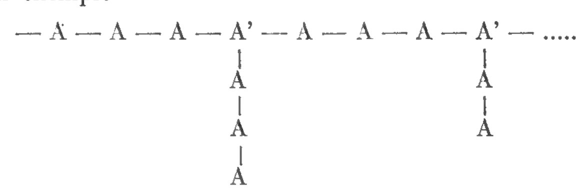



Fig. 1.

Remarquons pour finir que souvent, sur une chaîne moléculaire principale peuvent être insérées latéralement des chaînes plus ou moins longues comme par exemple




C'est ce qu'on appelle un polymère greffé.

a) *Flexibilité des chaînes macromoléculaires et conséquences physicochimiques.*

Ces quelques définitions étant rappelées je voudrais souligner un trait caractéristique et absolument essentiel de ces chaînes moléculaires.

C'est que dans la presque totalité des cas, les liaisons chimiques qui attachent un motif monomère à ceux qui lui sont adjacents permettent, entre ces groupes moléculaires, des mouvements relatifs dont la géométrie et l'ampleur dépendent de leur nature chimique.

Par conséquent une chaîne moléculaire comprenant par exemple des centaines de motifs pourra, à cause du jeu des articulations entre les monomères successifs, être comparée à un long fil mince dont la longueur est égale à quelques centaines de fois son épaisseur et qui présente une forte flexibilité dépendant de la constitution chimique. Ce long filament pourra donc se replier sur lui-même en dessinant une infinité de configurations sinueuses allant de la ligne quasi droite à l'écheveau inextricablement embrouillé.

Lorsque par exemple la molécule en chaîne se trouve dissoute dans un solvant approprié où chacun de ses éléments se meut facilement sous l'effet d'une agitation thermique désordonnée, la chaîne est affectée d'un mouvement microbrownien, c'est-à-dire qu'elle prend successivement au hasard toutes les configurations possibles, ce qui l'anime de mouvements sinueux qui la font se tordre et se détordre en un fourmillement interne permanent. Elle forme alors, avec la probabilité maximale, une pelote embrouillée qu'on peut, par l'esprit, enfermer dans une enveloppe quasi sphérique : c'est ce qu'on appelle la pelote statistique (Fig. 2). Si on représente la chaîne, comme cela est souvent commode, comme un chapelet de petites boules — dont chacune figure le motif monomère — attachées les unes aux autres par un court lien flexible, on voit que — dans le solvant — les n motifs du chapelet se répartissent selon un nuage globulaire de densité déterminée. Si les monomères n'étaient pas reliés entre eux ils se disperseraient dans tout l'espace. Réaliser une chaîne polymère c'est donc se donner la possibilité de créer, au sein du solvant, des micro-gouttes de solutions des motifs A et dont la concentration interne dépend de la masse de la macromolécule.

Le fait que la molécule se présente comme un long filament flexible

entraîne des conséquences considérables que nous résumerons brièvement.

Supposons d'abord que des interactions — attractions ou répulsions — s'établissent entre les boules du chapelet en solution. Alors on comprend que la pelote sphérique va, selon le cas, se contracter ou au contraire se gonfler. Admettons par exemple que se développe sur chaque boule une charge électrique de même signe — ce qui se fait très bien avec des polymères à motifs ionisables — alors les répulsions électro-statiques vont dilater le nuage sphérique. En faisant disparaître ces charges le nuage se contracte et revient à son volume primitif. Ainsi comprend-on que les hauts polymères ionisables puissent former des substances capables de

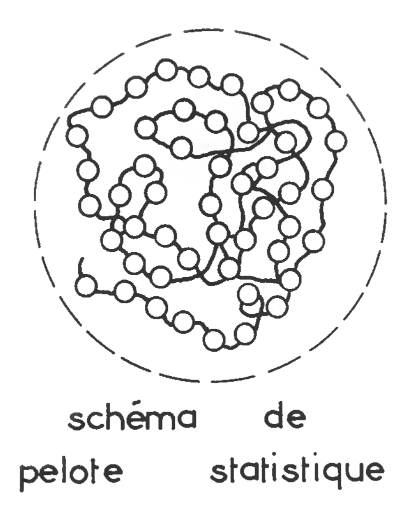



Fig. 2. — Schéma de la « Pelote Statistique ».

modifier leur volume selon des actions extérieures, ce qui permet de transformer de l'énergie électrique (ou encore chimique) en énergie mécanique.

Supposons maintenant que l'on fasse écouler la solution dans des tubes minces, alors sous l'effet des frottements visqueux le nuage se déforme et peut se distendre (Figure 3).

Considérons alors une chaîne portant un motif réactionnel en un de ses points. Dans le liquide au repos ce motif est protégé plus ou moins efficacement d'une agression extérieure par le nuage des motifs qui l'entoure. La molécule réagit difficilement. Mais si on déforme le nuage par exemple par écoulement, comme nous venons de le dire, alors il peut arriver que le motif réactionnel soit beaucoup plus exposé aux attaques : la réactivité de la molécule a augmenté. D'où encore effet mécanochimique.

D'une façon plus générale d'ailleurs une chaîne moléculaire pourra porter plusieurs sites actifs, doués chacun d'une fonction chimique déterminée, et dont la résultante caractérisera les propriétés réactionnelles de la

macromolécule globale. Or toute déformation des configurations de celle-ci affectera du même coup les positions et les distances relatives des sites actifs et, par là même, modifiera la résultante de leur action. Par exemple il pourra arriver que les sites soient trop éloignés pour pouvoir réagir simultanément sur un substrat donné. Ainsi les caractères chimiques de la macromolécule dépendront des configurations de celle-ci et pourront être modifiés par des actions extérieures (variation des conditions ioniques, tensions mécaniques, etc.) qui n'ont pourtant aucun effet sur l'activité de chaque site pris séparément.

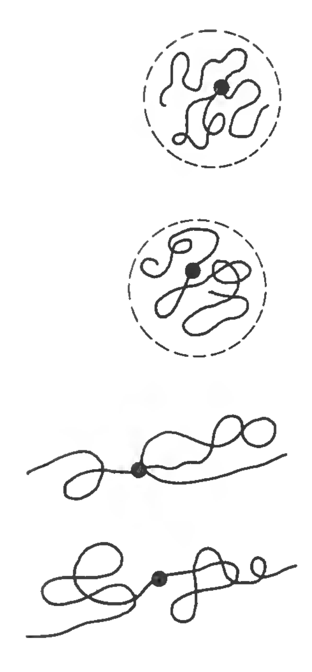


Fig. 3. — Démasquage d'un site réactionnel porté par une macromolécule en chaîne, par suite de l'extension des configurations (actions électrique, mécanique, thermique, etc.).

Enfin rappelons que, associés au sein d'un échantillon macroscopique de matière, le caractère filamenteux des macromolécules en chaîne confère à celui-ci des propriétés physiques (élasticité, viscoélasticité, structures en fibres) qui font que ces substances peuvent se prêter à de multiples formes et à de multiples contraintes physiques, en présentant souvent cet aspect de gel, cet état colloïdal, qui était considéré autrefois comme l'apanage de la matière vivante.

b) *Le cas d'une configuration stable privilégiée.*

Remarquons maintenant que la chaîne moléculaire ne se présente pas toujours et nécessairement sous cette forme irrégulière et changeante

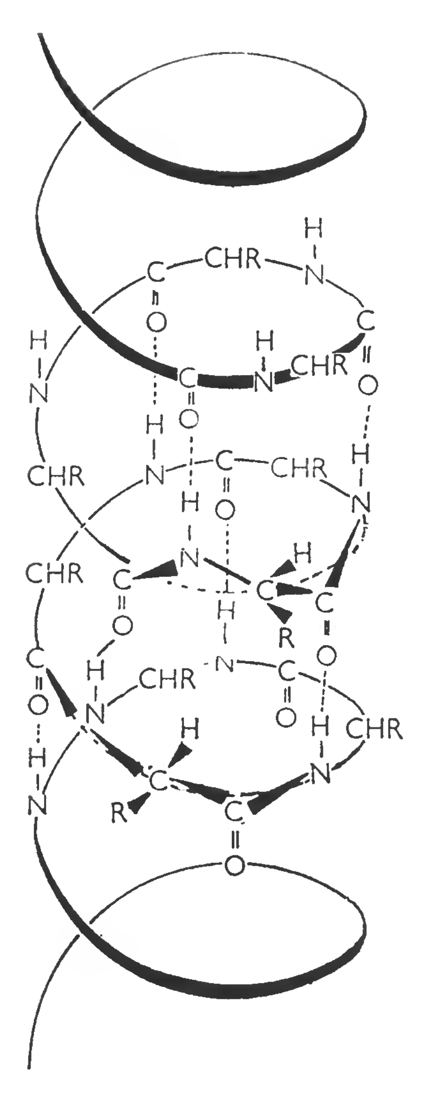



Fig. 4. — Schéma d'une hélice α de polypeptide, selon Pauling et Corey.

de la pelote statistique. Il se peut en effet qu'entre les motifs monomères au sein du solvant, puissent s'établir des forces d'interaction assez importantes pour que, dans des conditions choisies, la chaîne se trouve figée sur elle-même dans une configuration unique et régulière. La macromolécule forme alors une sorte de petit solide de forme simple.

Un exemple bien connu est celui des polypeptides de synthèse, obtenus par polycondensation des acides aminés et dont la chaîne moléculaire est formée par la succession des motifs.

$$-\underset{\displaystyle R}{\underset{|}{CH}}-CO-NH-$$

L'expérience montre que dans des conditions extérieures convenables (solvant, température) la chaîne s'enroule en une hélice, par exemple l'hélice α de PAULING et COREY (figure 4). La molécule se présente alors comme un mince bâtonnet beaucoup moins flexible que ne l'est la chaîne désordonnée. Soumis à des actions convenables (pH, agents chimiques tels que l'urée), il peut à nouveau se dérouler en un filament simple formant une pelote statistique, mais qui est susceptible de reprendre à nouveau et reversiblement sa forme unique de la stabilité hélicoïdale.

En conclusion nous voyons qu'une macromolécule en chaîne contenant par exemple n motifs monomères, identiques ou différents, constitue un petit échantillon de matière possédant des propriétés entièrement nouvelles par rapport à celles que posséderait l'ensemble des n motifs s'ils n'étaient pas liés les uns aux autres.

On voit ainsi qu'une complication très faible de la structure moléculaire (passage du monomère au polymère) amène une augmentation considérable dans la complexité des propriétés physiques et chimiques. Bref, transformatrices isothermes d'énergie, polymorphes, porteuses de caractères stéréochimiques d'un ordre de multiplicité qui peut augmenter à l'infini et en même temps qui peuvent être gouvernées par des actions extérieures de natures diverses, les macromolécules en chaîne fournissent un exemple simple de corrélation entre la structure et les propriétés chimiques et — pour employer le jargon moderne — elles apparaissent comme des systèmes capables de porter une grande quantité d'information qu'elles peuvent échanger avec le milieu extérieur par des signaux de natures diverses.

## B. LES MACROMOLÉCULES BIOLOGIQUES : PROTÉINES ET ACIDES NUCLÉIQUES.

Une analyse de plus en plus poussée du contenu d'une cellule vivante conduit finalement à des constituants ultimes qui, comme c'est le cas pour tout échantillon de matière organique, ne sont autres que des molécules. On sait que dans les quelques micron-cubes qui représentent, en moyenne, le volume cellulaire on trouve de l'eau — pour 70 % — et, si nous laissons de côté les ions métalliques, toute une collection de molécules organiques de dimensions et de complications diverses que la biochimie, au cours de plusieurs dizaines d'années de travail opiniâtre, a su reconnaître, cataloguer, étudier dans leur réactivité et que la chimie organique, au moins pour les plus simples, a pu reproduire par synthèse.

Cependant ce qui est tout à fait remarquable, c'est que parmi tous ces constituants, la plus grande proportion en poids est constituée par des molécules géantes, des macromolécules, tout à fait caractéristiques de la matière vivante. Les principales appartiennent à deux classes : les pro-

téines et les acides nucléiques. Tout être vivant en est pourvu et sans elles la vie — telle au moins que nous la connaissons sur notre Planète — ne semble pas pouvoir se manifester.

Or ces édifices — dont les masses molaires s'étendent de la dizaine de mille à la dizaine de millions de grammes — sont, les uns comme les autres, constitués fondamentalement par des chaînes moléculaires comme le sont, on l'a vu, les macromolécules de synthèse. Certes, dans les deux cas, le degré de complexité n'est pas le même, mais l'on peut penser — comme nous l'avons fait pressentir plus haut — que la connaissance des uns nous aidera à comprendre le comportement des autres.

Nous allons d'abord et très brièvement rappeler les traits généraux de la structure de ces macromolécules biologiques ainsi que des propriétés très remarquables dont elles se trouvent porteuses.

a) *La conformation des protéines et des acides nucléiques.*

Les protéines sont, on le sait, tout à fait comparables aux polypeptides que nous avons déjà rencontrés mais, au lieu de comporter — comme dans le cas des produits de synthèse habituels — un ou deux types de motifs — elles renferment — au nombre de quelques dizaines ou de quel-

$$-\underset{\displaystyle R_1}{\underset{|}{CH}}-CO-NH-\underset{\displaystyle R_2}{\underset{|}{CH}}-CO-NH-\underset{\displaystyle R_3}{\underset{|}{CH}}-$$

Fig. 5. — **Formule d'un élément de chaîne protéique.**

ques centaines selon les cas — des résidus d'acides aminés pouvant appartenir à une vingtaine d'espèces différentes. Pour décrire la chaîne moléculaire il faudra donner non seulement sa composition en acides aminés mais encore — et cela est essentiel car les propriétés réactionnelles de l'ensemble en dépendent — l'ordre selon lequel les motifs correspondants se succèdent. Nombre, composition, séquence du filament linéaire, c'est ce qui définit ce qu'on appelle la structure primaire.

Quant aux acides nucléiques, ils forment eux aussi un long filament mais qui est constitué par des motifs de phosphodiesters — les mononucléotides — et leur formule générale est la suivante (Fig. 6). Le cycle pentagonal représente la formule d'un sucre, ici le desoxyribose, d'où le nom d'acide désoxyribonucléique (ADN) pour l'acide nucléique qui le contient par opposition à l'acide ribonucléique (ARN), deuxième espèce d'acide nucléique, qui diffère essentiellement du premier par le sucre qu'il contient et qui est du ribose.

Des bases azotées sont fixés aux molécules de sucre. Elles sont presque toutes des quatre espèces suivantes : cytosine, thymine (bases pyrimidiques), guanine, adénine (bases puriques) (Fig. 8) que nous désignerons respectivement par les lettres C, T, G, C. L'ARN contient, lui, de l'uracile au lieu de thymine.

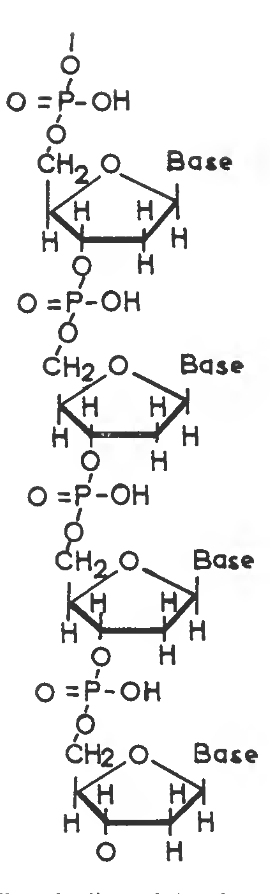



Fig. 6. — Formule d'une chaîne de polynucléotide.

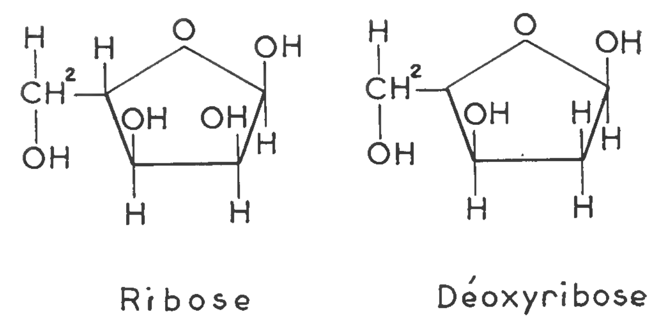



Fig. 7.

Comme pour les protéines, la connaissance de la structure primaire de la molécule en chaîne imposera la connaissance de la composition en bases et la loi selon laquelle celles-ci se suivent ou, si l'on préfère, se répartissent dans leurs séquences.

* * *

En plus de leur complication de constitution chimique, qui apparaît donc sur les structures primaires de l'un ou de l'autre type de macromolécules celles-ci se distinguent aussi par un second caractère.

pyrimidine cytosine uracile thymine

BASES PYRIMIDIQUES

BASES PURIQUES

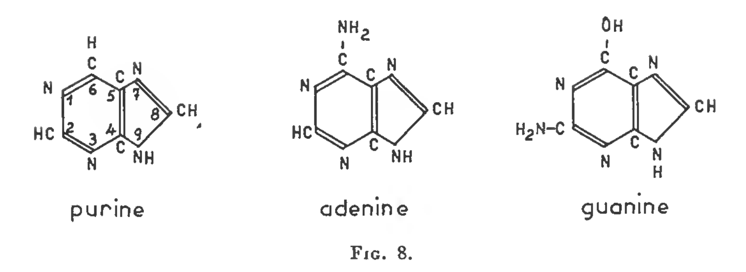



Fig. 8.

En effet, dans les conditions habituelles du milieu où elles se trouvent, et tout particulièrement lorsque, les ayant extraites avec précaution on les dissout dans de l'eau contenant une teneur normale de sels minéraux — du chlorure de sodium par exemple — le filament protéique — ou nucléique (tout au moins désoxyribonucléique) — s'enroule en une configuration stable de sorte que la macromolécule prend l'aspect d'un petit solide plus ou moins rigide.

Ainsi les protéines — au moins les protéines globulaires, les seules que

nous considérions ici — s'enroulent elles en hélice $\alpha$ comme le font les polypeptides — en prenant ce que l'on appelle la structure secondaire — mais en plus cette hélice s'incurve-t-elle en convolutions irrégulières — la structure tertiaire — plus ou moins stabilisées par des points de soudure intérieurs (ponts soufre, ponts hydrogènes...). C'est ce qui a pu être montré





Fig. 9 *a*. — Forme de la myoglobine d'après Kendrew. L'espèce de tube contourné est hélice $\alpha$.

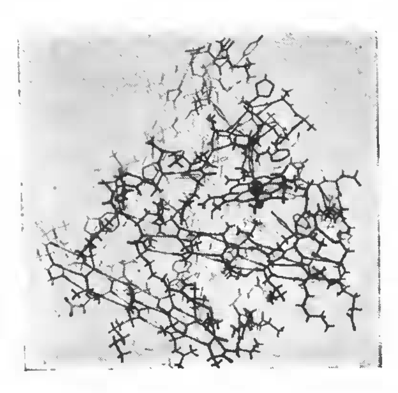


Fig. 9 *b*. Structure de détail de la myoglobine — toujours selon Kendrew — à un pouvoir séparateur plus poussé (3 Å).

avec une extraordinaire précision de détails dans le cas d'une classe particulière de protéines : les globines, objet des travaux maintenant célèbres de l'école britannique de cristallographie. Perutz et Kendrew, utilisant la diffraction des rayons X — selon leur méthode des substitutions isomorphes — par les cristaux d'hémoglobine ou de myoglobine, sont parvenus à donner dans presque tous les détails la configuration complète de ces macromolécules au moins, soulignons-le, lorsqu'elles sont engagées dans un réseau cristallin défini (Fig. 9 *a* et 9 *b*) .

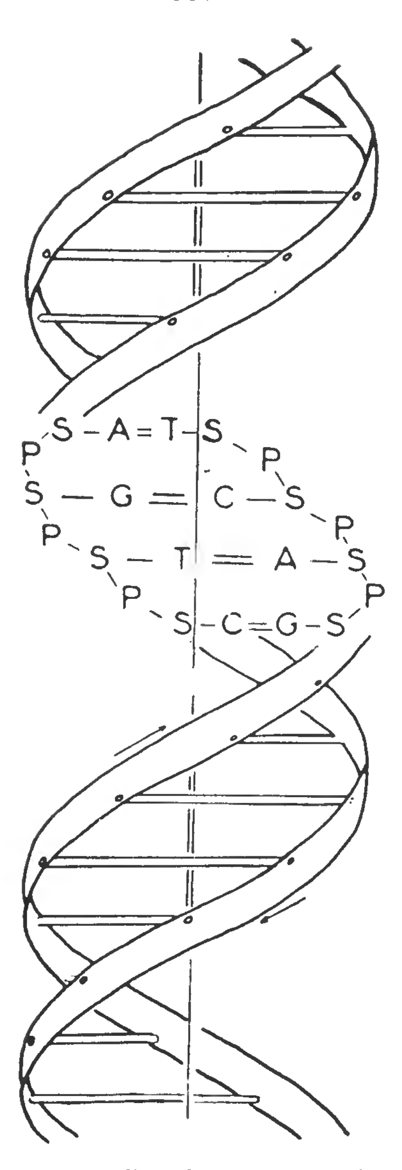



Fig. 10 *a*. — Schéma montrant l'enroulement des deux chaînes complémentaires en une double hélice (Watson et Crick).

Quant aux filaments d'acide désoxyribonucléique ils sont — au moins dans les conditions habituelles de milieu — appariés deux à deux en joignant leurs bases selon une stricte correspondance A-T G-C et ils forment alors la fameuse double hélice de Watson et Crick, qui constitue donc une sorte de structure secondaire (Fig. 10 *a*, 10 *b*, 10 *c*, 10 *d*). Il faut d'ailleurs

remarquer que ce long filament — il semble pouvoir atteindre dans certains cas une longueur totale de plusieurs microns — et dont le diamètre est de 20 Å — est très fortement replié sur lui-même pour se loger dans l'organisme vivant, qu'il s'agisse de chromosomes ou de têtes de virus bactériens, ce qui fait soupçonner l'existence d'une structure tertiaire dont l'origine est encore en discussion.

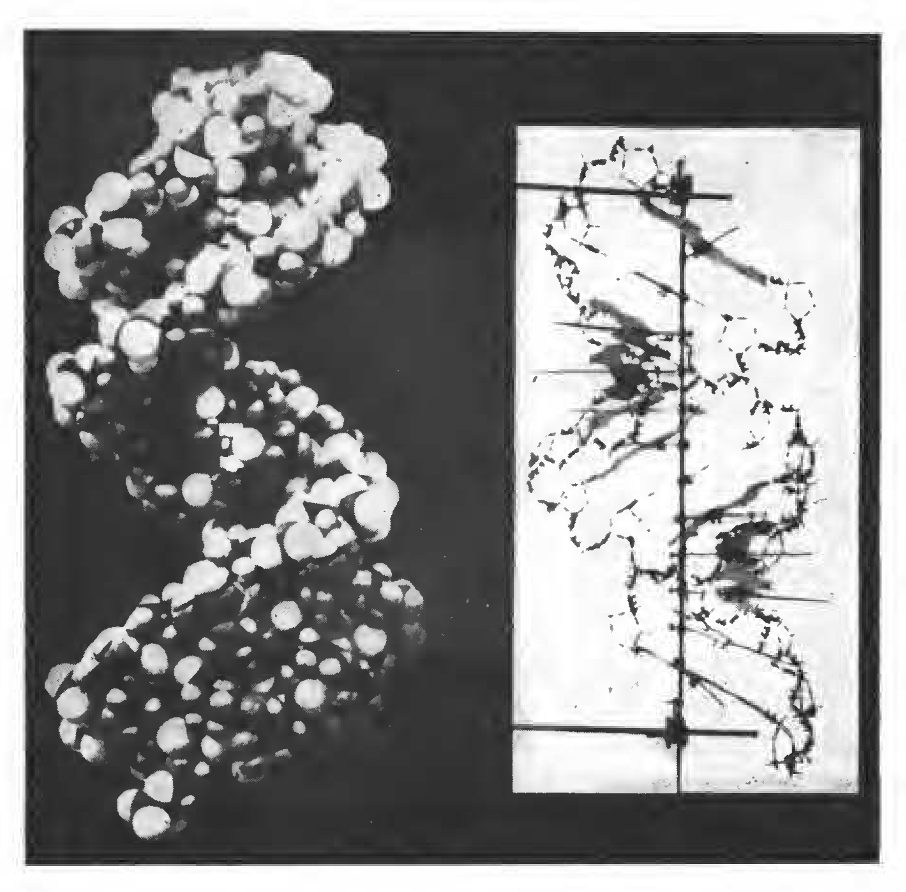


Fig. 10 *b*. — Modèle en bois de la double hélice, montrant — à l'échelle — la disposition des atomes constitutifs.

L'ARN lui, existe à l'état de filament unique, enroulé sur lui-même d'une façon semble-t-il assez irrégulière et que l'on ne sait pas encore parfaitement décrire.

Cette rapide description de ces petits êtres macromoléculaires que sont les protéines et les acides nucléiques suffit pour évoquer leur parenté de structure avec celle des macromolécules de synthèse. Encore une fois leur complexité est infiniment plus grande mais les uns comme les autres

présentent des caractères communs. Par exemple le glomérule protéique, constitué par des filaments polypeptidiques partiellement ou totalement enroulés sur eux-mêmes en hélices qui — on le sait — présentent une grande flexibilité — seront-ils extrêmement déformables et pourront ainsi présenter des configurations diverses sous l'action de champs de forces extérieurs. Dans certains cas même, structures tertiaire et secondaire pourront être détruites sans que la chaîne soit rompue (dénaturation). Ces confi-

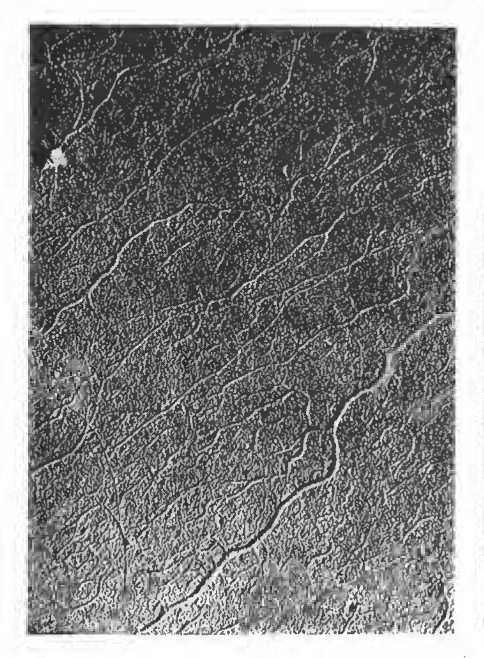


Fig. 10 *c*. — Photographie au microscope électronique (ombrage au Platine) de fibrielles de DNA. Les plus fines ont une épaisseur de l'ordre de 20 Å et représentent un filament constitué par une double hélice simple.

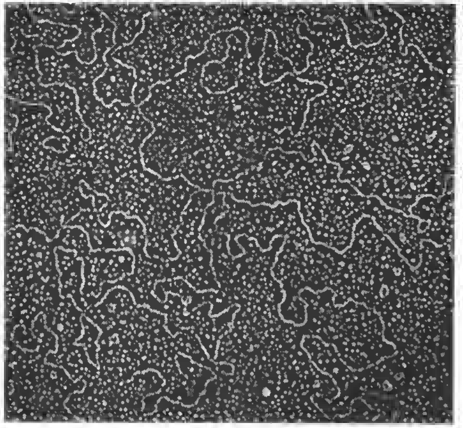


Fig. 10 *d*. — Filament de DNA vu au microscope électronique par la technique de Kleinschmidt.

gurations seront tout particulièrement sensibles, par exemple, à des variations des propriétés ioniques du milieu extérieur — comme nous l'avons vu dans le cas des macromolécules de synthèse. Et, selon le schéma très simplifié que nous avons alors esquissé, leurs propriétés réactionnelles seront du même coup modifiables. Bref la déformabilité moléculaire permet de comprendre que la réactivité d'un site actif, même si celui-ci occupe un domaine spatial très limité, pourra être réversiblement gouvernée par des actions s'exerçant dans des régions lointaines de la macromolécule, (allosterie de J. Monod et F. Jacob), ce qui donne à celle-ci d'extraordinaires possibilités d'échange d'information.

En ce qui concerne l'acide désoxyribonucléique — puisqu'il s'agit là

d'un filament linéaire et vraisemblablement doué d'une rigidité appréciable — il semble que la situation soit de beaucoup simplifiée bien que la double hélice puisse se cliver sous diverses influences (température, acidité et force ionique de la solution, etc..). Mais surtout — et nous y reviendrons plus loin — ce type de structure en filament compact laisse pressentir un nouveau type de propriétés d'un intérêt tout spécial.

b) *Rappel des propriétés générales des protéines et des acides nucléiques in situ.*

Si, du point de vue des structures, il ne semble pas exister de différences essentielles autres que dans le domaine de la complexité, entre les macromolécules biologiques et les macromolécules de synthèse tout au moins telles que nous connaissons aujourd'hui ces dernières, il n'en est plus de même en ce qui concerne les mécanismes physico-chimiques auxquels elles peuvent se prêter. Les macromolécules biologiques présentent en effet des propriétés chimiques absolument nouvelles, que nous allons décrire rapidement.

Il ne peut être question ici que d'un bref rappel de notions dont les unes sont déjà anciennes, mais dont certaines autres viennent à peine d'être dégagées par une observation expérimentale d'une ingéniosité admirable.

Pour les protéines globulaires, on sait déjà depuis plusieurs dizaines d'années qu'elles jouent le rôle de catalyseurs pour l'ensemble des réactions chimiques qui composent le métabolisme cellulaire. Chaque type de réactions — qu'il s'agisse d'une hydrogénation, d'une oxydation, de l'élimination d'un groupe chimique simple ou de son transfert d'une molécule à une autre — est gouverné par la présence d'un catalyseur spécifique constitué par une protéine. Il semble que les quelques millions de macromolécules de protéines contenues dans la cellule renferment à peu près autant d'espèces de catalyseurs qu'il y a de réactions à catalyser. Et l'on sait que cette fonction catalytique — enzymatique l'appelle-t-on — présente des caractères particuliers (température d'activité, spécificité, efficacité) qui distinguent nettement l'enzyme de toutes les espèces de catalyseurs que la chimie de l'inanimé emploie par milliers au cours de ses diverses opérations.

Ce n'est que beaucoup plus récemment que les fonctions des acides nucléiques ont été dégagées. On sait que le résultat du métabolisme d'une cellule vivante est, finalement, de provoquer sa division en deux cellules identiques à la première. Cela impose en particulier que les macromolécules de protéines et d'acides nucléiques se soient répliquées. Or, on a montré que le processus de replication résulte d'interactions entre acides nucléiques et protéines, interactions dans lesquelles l'ADN joue le rôle d'une sorte de matrice.

Ainsi l'ADN lui-même, sous l'action d'enzymes convenables, est-il susceptible de se cliver selon ses deux filaments composants, le long desquels viennent se fixer de façon complémentaire (c'est-à-dire selon la correspondance A-T d'une part et G-C d'autre part) les mononucléotides

triphosphates qui subissent alors une polycondensation de telle sorte qu'ils forment à leur tour un filament polynucléotidique s'enroulant en une double hélice avec le filament initial qui a servi de guide. On obtient ainsi deux double-hélices identiques à la double hélice même (replication semi-conservative).

D'autre part l'ADN gouverne la synthèse des protéines. Cela se fait en gros en deux étapes : l'ADN provoque d'abord — un peu comme ci-dessus — la synthèse d'un filament d'ARN complémentaire. Puis les acides aminés — selon un mécanisme assez compliqué et qui, à vrai dire, n'est pas complètement élucidé dans tous ses détails — viennent s'aligner et se polymériser sur l'ARN (et cela au contact de particules appelées ribosomes) selon une loi de succession qui est commandée par la structure primaire de l'ARN. Comme cette dernière correspond univoquement, nous venons de le dire, à celle des filaments d'ADN on peut donc dire que l'ADN, par sa composition et l'ordre de ses séquences commande — selon un code dont le déchiffrage exalte actuellement l'activité des biologistes moléculaires — la production des enzymes au sein de la cellule et par là donc commande à la nature de celle-ci.

Ainsi, et on l'a bien souvent répété l'ADN, macromolécule filiforme, serait — par sa structure primaire — garant de la permanence des caractères cellulaires (bien entendu aux accidents mutationnels près) au cours de l'infinité des temps.

## IV. — Les systèmes « hors-cellule ».

### a) *Catalyse enzymatique et replication des macromolécules biologiques.*

Ainsi nous avons résumé très brièvement l'essentiel de ce que pensent avoir observé les biologistes moléculaires et nous nous abstiendrons ici de commenter ces faits étonnants pour nous hâter d'arriver à définir notre problème de physicochimiste qui est maintenant d'expliquer comment les macromolécules biologiques avec la structure que nous leur connaissons, sont susceptibles de réagir comme nous venons de le décrire.

Mais prenons garde qu'aussitôt un préambule s'impose. En effet, les structures dont nous avons esquissé l'allure sont celles des macromolécules biologiques « hors-cellule », c'est-à-dire extraites de leur milieu originel et dispersées dans un milieu inerte en général simple, une solution saline ou encore arrangées régulièrement en un cristal. Les fonctions au contraire ont été observées sur ces macromolécules lorsqu'elles sont intégrées dans les organites cellulaires, au sein du milieu vivant, où elles se trouvent — peut-être avec des conformations nouvelles — articulées à des millions de réactions diverses organisées dans l'espace et le temps selon un plan rigoureusement défini. Dans ces conditions ne pouvons-nous pas craindre qu'entre structure in vitro et fonction in vivo il ne reste que de vagues reflets de corrélations douteuses ?

Or, heureusement, il se trouve que l'expérience nous permet de balayer cette objection en nous montrant que — fait étonnant et de conséquences

exceptionnellement profondes — les macromolécules biologiques, dans les systèmes hors cellule, conservent — pour peu qu'on les ait extraites avec toutes les précautions convenables — les fonctions essentielles dont elles sont le support lorsqu'elles sont intégrées dans la matière vivante.

En ce qui concerne les enzymes, la chose est connue depuis plusieurs dizaines d'années et chacun sait ici avec quel succès notre éminent collègue René Wurmser introduisit l'emploi de la thermodynamique à l'étude de la cinétique de réactions dans les systèmes enzymatiques hors cellule.

Mais il y a plus. La découverte, voilà à peine cinq ou six ans, de nouvelles enzymes capables de provoquer des polymérisations, ou plus correctement des polycondensations en chaîne, a permis pour la première fois de provoquer — hors de la cellule vivante — d'authentiques réactions de replication.

Cette étape a débuté en 1957 par une série de découvertes spectaculaires. Elle est jalonnée par les noms d'Ochoa et Manago (1957) pour la biosynthèse de l'ARN de Kornberg (1958) pour la replication de l'ADN, de Hurwitz (1960) pour la replication de l'ARN sur l'ADN, enfin de Nirenberg (1961) pour la synthèse des protéines sur une matrice d'ARN.

Décrivons, par exemple, le système de Kornberg. Dans une solution de sels alcalins, de composition convenable, on introduit d'une part un mélange des quatre mononucléotides triphosphates ATP, CTP, GTP, TTP. Ceux-ci restent inertes les uns en présence des autres au sein d'un mélange parfaitement désordonné, selon les caractères habituels des solutions que la physicochimie du monde inanimé est habituée à considérer. Mais, avec Kornberg, introduisons dans ce milieu une protéine spéciale, à grande difficulté extraite, au moins à l'état de pureté suffisante, des systèmes vivants (en l'espèce ici E. Coli). On voit, au bout de quelques heures, (temps dit de latence), démarrer deux réactions différentes de polycondensations dont la plus importante est la suivante : deux des quatre nucléotides ATP et TTP s'enchaînent les uns aux autres en un filament A — T — A — T qui s'enroule avec son complémentaire selon la double hélice de Watson et Crick en libérant des chaînes de polyphosphates. On obtient ainsi un polydésoxyribonucléotide de synthèse — infiniment plus simple que la plupart des acides désoxyribonucléiques naturels lesquels contiennent, on l'a déjà dit, les 4 motifs différents en proportion et ordonnancement variables.

Mais maintenant, reprenant le mélange initial de mononucléotides, introduisons dès le début, en même temps que la protéine « polymérase », une macromolécule d'ADN, par exemple d'ADN naturel : aussitôt — il n'y a plus de temps de latence — la réaction démarre et se poursuit exponentiellement : les mononucléotides disparaissent et l'on obtient un nombre croissant de particules lesquelles — du moins Kornberg le prétend, et cela d'ailleurs avec de bonnes raisons — sont identiques à la macromolécule d'ADA initial. Celle-ci servant de modèle, a donc donné naissance à deux autres, lesquelles ont à leur tour servi de modèle et ainsi de suite, de telle manière que la replication — du moins en principe — se poursuit jusqu'à ce que tous les mononucléotides initialement dissous aient été groupés en particules toutes identiques au modèle initialement introduit.

Sans doute ai-je simplifié volontairement la description de l'expérience de KORNBERG, mais je ne crois pas l'avoir défigurée et beaucoup admettent maintenant avec l'auteur que l'on a finalement bien réalisé, en tube à essai, cette opération qui jusqu'ici semblait être le privilège de l'être vivant : la reproduction macromoléculaire.

Certes il n'est pas nécessaire de souligner que le système de Kornberg n'est pas un système vivant : ne serait-ce que parce que tel quel. il ne peut fabriquer les mononucléotides dont il se nourrit non plus que multiplier les macromolécules de polymérase qui provoquent sa prolifération. C'est un système physico-chimique que l'on peut appeler peut-être pré-biotique pour souligner ainsi qu'il est en quelque sorte intermédiaire entre l'inanimé et le vivant et qu'il annonce l'organisation du second dont il est un constituant primaire.

b) *La Biophysique moléculaire : Position de principe.*

Ainsi donc l'on voit — sans qu'il soit nécessaire d'y insister plus longuement — que les diverses opérations que nous venons de citer sous les noms de KORNBERG, de HURWITZ et de NIRENBERG représentent — isolées dans le tube à essai — les opérations essentielles qui, articulées dans le milieu naturel contribuent à conférer à celui-ci les caractères du « vivant ».

Nous concevons donc que l'étude — à l'échelle moléculaire — de la structure et de la physiologie de la cellule vivante pourra — devra, oserons-nous dire — être précédée par l'étude in vitro des structures et des fonctions de ses constituants, tout au moins en ce qui concerne les protéines et les acides nucléiques.

C'est ce chapitre nouveau de la science, intermédiaire entre la biologie moléculaire qui s'occupe de l'être vivant en tant que tel, et la physico-chimie macromoléculaire classique qui s'occupe des macromolécules de synthèse, que nous proposons d'appeler Biophysique moléculaire. Ce que nous appelons biologie moléculaire et ce que nous appelons biophysique moléculaire se trouvent donc essentiellement différenciés en ce que la biologie étudie les phénomènes intégrés dans la cybernétique du « vivant », tandis que la biophysique en étudie les composantes isolées les unes des autres en attendant que l'on sache — ambition sans doute démesurée — les articuler les unes aux autres en chaînes réactionnelles imitant de plus en plus le comportement de la matière vivante.

c) *Physionomie générale de la Biophysique molécualire.*

Répétons-le — grâce à la découverte d'importance historique de ce que les macromolécules biologiques peuvent garder hors de la cellule, dispersées dans une simple solution saline, des propriétés fondamentales au moins analogues à celles qu'elles présentent lorsqu'elles sont intégrées dans la cellule vivante, nous pouvons maintenant considérer que les limites de l'analyse du vivant se trouvent poussées jusqu'à jouxter celles de la physicochimie macromoléculaire.

Est-ce à dire que pour autant notre savoir dans ce dernier domaine est si approfondi qu'il nous permette, avec un simple effort d'adaptation,

de s'appliquer à celui de la biophysique moléculaire ? Evidemment non.

Entre le comportement des acides nucléiques, des protéines et celui des plus compliquées macromolécules qui aient pu être préparées par synthèse, il semble y avoir un abîme.

En dépit des récents progrès effectués par le physico-chimiste dans la catalyse stéréospécifique hétérogène ou homogène, ou encore dans la catalyse provoquée par des macromolécules semi-conductrices, rien jusqu'ici n'a été obtenu qui soit comparable à ce que donne la catalyse enzymatique, qu'il s'agisse de domaine de température, de douceur et de rapidité de la réaction, de son rendement et enfin du caractère rigoureusement spécifique du catalyseur

Et plus encore, lorsqu'il s'agit de replication, rien, jusqu'ici, n'a été obtenu de comparable avec les macromolécules de synthèse et rien, corrélativement, ne nous permet de hasarder sur les mécanismes en cause, autre chose que des hypothèses encore bien vagues qui permettent à peine d'organiser des systèmes raisonnés d'expériences.

Bref, il semble que l'opposition entre les comportements de la matière vivante et de la matière inanimée, si irritante comme nous l'avons déjà dit, se retrouve maintenant à l'échelle des composants macromoléculaires.

Mais là, nous pensons que la bataille peut être engagée victorieusement car nous sommes ici, sur le terrain solide de la physicochimie, et libérés de la lourde hypothèque que constitue la présence de l'organisation « vivante » du système réactionnel. Que les macromolécules dont il s'agit soient d'origine naturelle et ne puissent pas — au moins pour le moment — être imitées par la synthèse au laboratoire ne change rien à la position du problème. Sans doute ces macromolécules se sont-elles compliquées au sein des organismes vivants au cours d'une évolution de plusieurs milliards d'années et sans doute — ne disposant pas, en dépit de quelques découvertes récentes, d'une « paléontologie moléculaire » — nous ne connaissons pas les premières formes macromoléculaires dont l'association a permis l'apparition des premiers systèmes autoreproductibles et adaptables. Mais cet argument n'affaiblit pas, peut-être même au contraire, la valeur de l'investigation physicochimique du comportement de ces macromolécules, prises dans leur forme actuelle.

D'ailleurs il faut remarquer que — avant de nous émerveiller des caractères si particuliers des macromolécules biologiques nous n'avons peut-être pas encore suffisamment réfléchi sur certains types de propriétés physico-chimiques — et celles là parfaitement définies dans leur origine — qui entrent certainement en jeu dans les mécanismes dont ces macromolécules sont les agents.

En effet nous n'avons jusqu'ici insisté que sur une espèce de propriétés macromoléculaires — celles qui dérivent du polymorphisme de la molécule — et qui sont liées aux changements de la distribution dans l'espace des sites réactionnels d'une même molécule, changements, nous l'avons dit, provoqués par des interactions dont la nature peut être diverse et la résultante subtile.

Mais il existe un deuxième type de propriétés dont l'origine doit être recherchée dans une analyse beaucoup plus fine des structures, en des

cendant jusque dans l'étude des configurations électroniques qui, en fin de compte, déterminent les propriétés tant chimiques que physiques de toute molécule grosse ou petite.

Nous arrivons ainsi à un ordre de préoccupation dont Szent Gorgyi, voilà déjà près de quinze ans, avait senti l'extrême importance et qui pour les physicochimistes modernes, qui viennent de voir s'installer la physique quantique d'abord au sein de la chimie, puis plus récemment dans l'étude des propriétés physiques des cristaux minéraux et organiques, paraît toute naturelle et inéluctable.

Considérons l'exemple de l'ADN. Nous avons là à faire avec un filament de matière compacte, constitué par l'empilement d'une suite de plateaux, chacun formé par une paire d'hétérocycles, fortement couplés les uns aux autres en formant une structure périodique rigoureuse dans le cas d'un ADN de synthèse, comme le poly AT, approximative dans le cas des ADN naturels. Dès lors, un tel filament peut être considéré, en gros, comme un cristal linéaire, périodique ou apériodique selon le cas et, par conséquent, on peut lui appliquer les considérations déjà développées dans les études relatives aux cristaux organiques et qui permettent de prévoir l'existence de propriétés qui découlent encore plus souvent de la spéculation théorique que de l'expérimentation systématique, celle-ci ne faisant à peine que commencer.

Pour cette raison — et pour bien d'autres, — nous ne pouvons donner ici qu'une indication générale sur ces nouveaux caractères macromoléculaires que nous limiterons à deux catégories.

D'abord chaque élément — chaque plateau de la double hélice — contient des groupes moléculaires, les hétérocycles puriques ou pyrimidiques, lesquels peuvent se présenter sous plusieurs états. Certains de ces derniers, comme les états tautomères, qui sont accompagnés d'un remaniement des configurations des atomes (et leur importance éventuelle dans certains accidents génétiques a été déjà soulignée par Crick et Watson et plus récemment par nos collègues A. et B. Pullman,) sont classiquement connus. Les autres sont des états métastables qui n'affectent pratiquement que la distribution électronique dans le groupe d'atomes, mais qui, de ce fait, confèrent à celui-ci de nouvelles propriétés physiques ou chimiques. On passe d'un état à l'autre par une excitation convenable et il semble que dans certains cas, ces états excités connaissent une durée de vie de longueur bien supérieure aux fractions de millioniėmes de seconde qui sont habituellement de règle. On peut penser qu'il n'est pas impossible que — surtout quand les hétérocycles sont fortement couplés avec leurs voisins — certains de ces états puissent durer pendant des temps suffisants, (de l'ordre du centième de seconde) pour qu'ils puissent manifestre leur existence par exemple par une réaction chimique particulière. Si c'est bien là ce qui se passe, alors on comprend que la représentation de la double hélice par la succession de paires A-T et G-C ne corresponde qu'à une première approximation. Il faudra y superposer une structure fine constituée par les divers états excités sous lesquels les A, T, G, C peuvent ou non exister. C'est ainsi qu'une excitation venue de l'extérieur du filament et atteignant celui-ci pourra exciter le groupe moléculaire situé au point

où l'agression s'est produite et laisser là, localement, une trace assez durable pour qu'elle se manifeste par une propriété nouvelle. Ainsi le filament de DNA aurait-il la faculté de présenter une certaine mémoire.

Mais il faut immédiatement corriger ce schéma simple par l'examen d'une deuxième catégorie de propriétés : le filament nucléique peut, pense-t-on, transférer des charges ou de l'énergie. On pense — et l'on a de bonnes raisons pour cela, tant théoriques qu'expérimentales — que toute perturbation provoquée par exemple au niveau d'un plateau peut se propager de plateau à plateau et cela sur une longue distance. Dans certains cas l'expérience montre que celle-ci est de l'ordre d'une quarantaine d'angströms (environ 10 nucléotides). Mais rien n'empêche de supposer que dans certains cas ces propagations puissent s'étendre sur de beaucoup plus longs intervalles, de sorte qu'aux propriétés submoléculaires de la première catégorie, viennent s'ajouter des propriétés électroniques faisant intervenir tout l'édifice macromoléculaire.

Nous nous garderons bien d'insister en essayant de préciser des données qui sont encore très incertaines, les études aussi bien théoriques qu'expérimentales étant encore très peu avancées tant elles présentent des difficultés considérables de natures très diverses que nous ne pouvons analyser ici.

Mais nous voyons que — très nettement pour les acides nucléiques de façon plus douteuse pour les hélices $\alpha$ dans les protéines — il existe des propriétés électroniques intrinsèques qui ouvrent une toute nouvelle dimension aux spéculations du physicochimiste.

On conçoit donc maintenant que les macromolécules biologiques se présentent comme de petites machines électroniques extrêmement complexes. Non seulement elles sont constituées par des circuits déformables le long desquels transferts de charge et d'énergie peuvent s'exercer, avec des modalités dépendant de la structure primaire du ou des filaments fondamentaux enroulés en hélice, mais encore ces circuits sont hérissés de groupes ionisables, solvatés par les molécules d'eau du milieu extérieur et influencés par les électrolytes étrangers et, en général, par tous les groupes moléculaires qui viennent à son contact.

C'est dans ces conditions d'effroyable complication que ces macromolécules sont en contact avec l'extérieur duquel elles reçoivent une information qu'elles transforment et qu'elles restituent.

Et voilà le type de considération auquel la Biophysique va maintenant se consacrer.

Encore une fois nous nous trouvons placés devant un problème relevant typiquement de la physico-chimie macromoléculaire, mais d'une physicochimie macromoléculaire particulièrement difficile.

Son programme pourra se décomposer en trois grands chapitres : l'étude de la morphologie des macromolécules et de ses modifications sous l'action des agents extérieurs, l'étude de leurs propriétés fines — d'origine électronique et ionique — et enfin l'étude de leurs interactions soit entre elles, soit avec des réactifs divers.

Pour accomplir ce programme il nous faudra puiser non seulement dans l'arsenal des techniques et des doctrines mises au point par les physico-

chimistes des macromolécules en chaîne, mais encore nous livrer à l'extrapolation, à l'échelle macromoléculaire, des considérations réservées jusqu'ici à la chimie quantique et à la théorie des cristaux organiques.

Et de plus, pour couronner le tout, il faut signaler que le caractère biologique de cette physicochimie entraîne des difficultés supplémentaires, ne serait-ce que dans les méthodes d'extraction, de purification, des espèces macromoléculaires en cause, et même dans l'identification de celles-ci.

Pour cela, il est indispensable que le biophysicien soit en permanence au contact de biologistes compétents avec qui il puisse établir un dialogue, lequel, d'ailleurs, sera profitable aux deux interlocuteurs.

On voit par conséquent que l'exercice de la Biophysique — même réduite à la biophysique moléculaire — imposera la mise en œuvre d'équipes de spécialistes de tous ordres capables de collaborer de façon systématique.

## V. — Conclusions.

Nous avons, vous le voyez, après la définition si ambitieuse que nous avions donnée à la Biophysique, Science à laquelle nous avions attribué un caractère quasi universel, bien rabattu de nos prétentions puisque nous limitons désormais notre attention à la considération des systèmes macromoléculaires, ultimes constituants de l'être vivant.

C'est ainsi que finalement nous en arrivons à restreindre la biophysique à l'étude des acides nucléiques, des protéines et de leurs interactions.

Et, à ce sujet, qu'il me soit permis de faire deux remarques de natures très différentes.

La première touche à la sémantique. Sans doute avez-vous remarqué — et cela vous a peut-être gêné — la désinvolture avec laquelle j'ai utilisé alternativement les termes « physique » ou « physicochimie ». Ainsi avons-nous souligné maintes fois que la Biophysique moléculaire n'était autre finalement que la physicochimie des macromolécuules biologiques. On sait bien, en effet, que dès qu'on se limite au domaine de la molécule, celle-ci fut-elle une macromolécule, la distinction entre propriétés chimiques et physiques s'estompe et n'a plus sa raison d'être. Peut-être cependant eût-il été plus explicite de parler de Biophysicochimie moléculaire et plus satisfaisant de baptiser notre chaire « Chaire de Biophysicochimie ». Je pense que ces nuances ne présentent que bien peu d'importance, mais en tout cas on comprend bien que la Biophysique moléculaire se distingue clairement, à cause de la nature des phénomènes étudiés, de la Biochimie classique. Quoi qu'il en soit, je profiterai de l'occasion qui m'est ainsi offerte pour dire que la Chaire de Biophysique du Muséum se considère comme une sœur de la Chaire de Biologie physicochimique de la Faculté des Sciences de Paris et qu'elle n'oublie pas l'existence, à deux pas d'ici, de l'Institut de Biologie physico-chimique. Qu'il me soit permis de souhaiter ici publiquement que nous puissions maintenir et rendre plus intimes encore nos relations scientifiques avec les éminents savants qui président aux destinées de l'une et de l'autre. Qu'ils sachent

que nous serons toujours heureux de faire équipe avec eux afin de mieux nous défendre dans une concurrence internationale qui se fait plus sévère de jour en jour.

Ma deuxième remarque a pour but de retoucher le trait peut-être trop brutal selon lequel j'ai tranché entre le domaine de la biophysique moléculaire, branche de la physico-chimie macromoléculaire, et celui de la biologie moléculaire, science des systèmes intégrés. On peut en effet avancer que l'équipement intellectuel et technique mis en œuvre dans la première de ces entreprises peut être utilement employé à des fins qui relèvent — d'après notre stricte définition — de la seconde. C'est ainsi que les études relatives à l'immunologie, à la contraction musculaire, à la mémoire physiologique dans ses relations avec la mémoire moléculaire, à la photosynthèse, bref tout ce qui concerne les problèmes de physiologie à l'échelle moléculaire constituent un terrain commun où biophysique et biologie se mêlent intimement. Il en est de même de l'étude systématique des associations polymoléculaires les plus simples (membranes, ribosomes...) qui peut être considérée comme une suite logique à l'étude des constituants eux-mêmes.

Mais il n'en reste pas moins qu'à nos yeux c'est l'étude de ces derniers — acides nucléiques et protéines — qui pose au Biophysicien avant tout et en première urgence, les problèmes fondamentaux dont la solution constituera un progrès historique dans le développement de ce que nous avons appelé, dès le début, la Biophysique.

*
* *

Nous comprenons bien que le biologiste qui se consacre à l'étude des organismes vivants pris dans toute leur merveilleuse complexité puisse éprouver une sorte de déception à nous voir limiter notre action à des sujets si dépouillés. Sans doute nous reprochera-t-il d'avoir abandonné en route tant de phénomènes qui, ainsi que nous l'avons signalé dès le début de notre exposé, font que l'être vivant heurte avec une telle brutalité notre curiosité passionnée...

Oui, sans doute. Mais encore une fois qu'on me permette de proclamer qu'il m'apparaît nécessaire de commencer par le commencement et que ce commencement, même tel que nous l'envisageons, pose d'emblée des problèmes redoutables, ne serait-ce que dans la nécessité de faire appel à des disciplines très vastes et très diverses.

Sans doute nous autres biophysiciens sommes-nous les premiers à regretter que — encore probablement pour bien des années — notre labeur ne provoquera pas, dans le ciel de la connaissance, ces éclats fulgurants dont nos collègues biologistes moléculaires nous éblouissent presque quotidiennement. Mais, quand même, nous pensons que l'explication physicochimique des premières manifestations de la Vie mérite de susciter une entreprise qui touche aux aspirations les plus profondes de l'esprit humain. Nous pensons que nous avons le privilège exorbitant de vivre une époque où la conjonction exceptionnelle de la biologie et de la physique

est rendue possible et qu'ainsi l'humanité se lance dans une aventure extraordinaire. Y participer, même selon nos humbles et modestes moyens, est exaltant.

Enfin, bien sûr, on peut aux heures de fatigue, désespérer en comparant l'exiguité de nos connaissances à cette somme toujours infinie de problèmes qui se découvrent sans cesse aux yeux de celui qui progresse le long des chemins de la Science.

Mais c'est alors qu'il faut regarder en arrière et considérer combien se sont accrues, au cours des siècles, nos connaissances. Car c'est cette somme de science — et non pas de vagues rêveries métaphysiques — qui conditionne concrètement, brutalemcnt, cette condition humaine qui — au moins pour beaucoup d'entre nous — représente la valeur la plus authentique à laquelle il soit possible de se référer.

Or, ce moment de l'évolution des Sciences qui nous amène à voir naître la Biophysique au sein de la Biologie moléculaire, ce moment dis-je peut bien marquer le début d'une ère nouvelle qui verra les bouleversements dans la condition des hommes.

Qu'on me pardonne cette brève échappée, qui peut-être vous aura fait sourire. Mais je ne pense pas qu'il m'eût été possible, le jour même où nous inaugurons l'activité officielle de notre Chaire de Biophysique, de paraître oublier en cette occasion comment l'effort — encore une fois aussi modeste soit-il — que nous allons entreprendre se situe dans l'ensemble de toute cette brûlante activité selon laquelle l'Homme, chaque jour, forge son propre destin.